

氏名	山 内 恵 太		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博甲第2520号		
学位授与の日付	平成15年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	薬効動態の速度論的解析による標的指向型DDS医薬品の機能特性 評価に関する研究		
論文審査委員	教授 川崎 博己	教授 木村 聡城郎	教授 亀井 千晃

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

リポ Prostaglandin E₁ (PGE₁) 製剤は PGE₁ が有する副作用の軽減に成功し、さらに脂肪粒子が炎症部位へ集積する性質を利用した標的指向型 DDS 医薬品である。本製剤の適応症のひとつとして動脈管依存性先天性心疾患があるが、シクロデキストリン抱接化 PGE₁ 製剤に比べ動脈管拡張作用が持続的であることが報告されている。本研究では、ラット新生仔をモデル動物とした急速凍結固定法を用いて、リポ PGE₁ 製剤の標的指向化能の付与という製剤的な修飾が及ぼす動脈管拡張作用動態への影響について速度論的にモデル解析・評価し、その要因について検討した。

リポ PGE₁ 製剤の動脈管拡張作用は PGE₁ 水溶液と比較して作用が持続することが示唆された。このリポ PGE₁ 製剤が有する持続的な動脈管拡張作用について、その要因が脂肪粒子からの薬物放出制御のみにあると仮定した Extended model と、脂肪粒子からの放出制御と脂肪粒子中の PGE₁ が直接的に動脈管に作用する Synaptic Model の両者を構築し比較検討を行った。前者では実測値に対して回帰曲線は過小評価したが、後者では実測値とフィッティングカーブは一致した。このことから、リポ PGE₁ 製剤による動脈管拡張作用の薬効動態の評価には Synaptic model の方が適切であり、持続特性の要因として、PGE₁ の脂肪粒子中からの放出制御のみならず、脂肪粒子が動脈管へ取り込まれることによる標的指向性が関与する可能性が速度論的にも示唆された。

本研究は、薬効の経時的变化のみのデータを理論的に解釈あるいは解析することにより、精度の高いモデル化が可能であることを示すものであり、体内動態の検証が不可能な場合における薬効動態の予測に十分機能しうる評価・解析方法であると考えられ、本研究分野が医薬品の適正使用に果たす意義は非常に大きいものであると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、リポ PGE₁ 製剤が有する動脈管拡張作用の持続特性を解析するため、ラット新生仔をモデル動物としてリポ PGE₁ 製剤および PGE₁ 水溶液を投与したときの動脈管拡張作用動態の相違を速度論的に解析し、以下の結論を得た。1) PGE₁ 水溶液をラット新生仔に投与したときの動脈管拡張作用動態について検討を行った結果、いずれの投与量においても動脈管拡張作用の最大効果は投与後約 10 分で認められ、予想される最高血中濃度に対して作用が遅れることを確認した。このことを考慮し、作用部位が血漿コンパートメントと速度論的に異なる *E. C. Model* で解析した結果、回帰曲線は実測値とほぼ一致し、解析が可能であった。また、PGE₁ の動脈管拡張作用に関する基本的な PK/PK パラメータを得た。2) リポ PGE₁ 製剤および PGE₁ 水溶液をラット新生仔に投与したときの動脈管拡張作用について比較検討した結果、リポ PGE₁ 製剤の動脈管拡張作用は PGE₁ 水溶液に比較して持続することが示唆された。リポ PGE₁ 製剤は微細な脂肪粒子中に PGE₁ を溶解させた製剤であり、PGE₁ の製剤的な修飾が動脈管拡張作用の持続性の要因として、脂肪粒子からの放出制御のみならず、動脈管への脂肪粒子中 PGE₁ の取り込みが存在することが速度論的に示唆された。また、リポ PGE₁ 製剤が有する動脈管拡張作用の持続性は脂肪粒子からの放出制御が大きく関与していることが考えられた。3) 成熟ラットにおけるリポ PGE₁ 製剤と PGE₁ 水溶液の体内動態を比較検討した結果、両者の間に有意な差は認められなかった。また、薬理効果から得たパラメータと血漿中 PGE₁ の体内動態から得たパラメータは類似しており、薬理効果の時間推移のみのデータから薬効動態を予測することが可能であることが示唆された。これらの知見は動脈管依存性先天性心疾患に対するリポ PGE₁ 製剤の臨床使用を支援する上で重要な情報となるものと考えられる。本研究は、薬効の経時的变化のみのデータを理論的に解釈あるいは解析することにより、精度の高いモデル化が可能であることを示すものであり、体内動態の検証が不可能な微量で強力な薬効を示す薬物や、標的指向型 DDS 医薬品など血漿中薬物体内動態と薬理効果が密接に関わり合わない場合における薬効動態の予測に十分機能しうる評価・解析方法であると考えられ、本研究分野が医薬品の適正使用に果たす意義は非常に大きいものであると考えられる。以上の研究は、有意義な論文で博士の学位に値するものと判断した。